



炎症性疾患(3)炎症と気道ムチン

| | |
|-----|---|
| 著者名 | 武山 廉 |
| 雑誌名 | 東京女子医科大学雑誌 |
| 巻 | 90 |
| 号 | 4 |
| ページ | 71-78 |
| 発行年 | 2020-08-25 |
| URL | http://hdl.handle.net/10470/00032503 |

炎症性疾患

(3) 炎症と気道ムチン

東京女子医科大学呼吸器内科学講座

タケヤマ キヨシ
武山 廉

(受理 2020 年 7 月 7 日)

Inflammatory Disease

(3) Role of Airway Mucins in Inflammatory Lung Diseases

Kiyoshi Takeyama

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Homeostasis of the airways is maintained through a mucociliary clearance, which is a biological defense system that traps inhaled fine particles with mucus and eliminates them from the lower respiratory tract by ciliary movement. However, in airway inflammation, mucin gene expression in mucus-producing cells is stimulated by various inflammatory mediators, cytokines, growth factors, and reactive oxygen species that are produced by recruited inflammatory cells, such as neutrophils and eosinophils, thereby increasing the production and secretion of airway mucus. On the other hand, the ciliary transport function is remarkably impaired by inflammatory epithelial cell damage and changes in the biophysical properties of mucus, resulting in an airway hypersecretory condition. In particular, mucin 5AC, which is produced by goblet cells, plays a central role in the formation of mucus plugs, which contributes to the poor prognosis of airway hypersecretory diseases. Recently, a molecular biological analysis of airway mucins revealed the function, distribution, and gene regulatory mechanism of mucin in various pathological conditions of airway inflammation. This paper reviews the mechanism of action underlying airway hypersecretion and its therapeutic approaches in airway inflammatory diseases.

Key Words: mucin, MUC5AC, MUC5B, goblet cell, epidermal growth factor receptor (EGFR)

はじめに

気道に吸入された外来異物は気道粘液によって捕捉され、線毛運動によって気道外に排出されている。この永続的な粘液の新陳代謝は、肺内環境の恒常性維持に主要な役割を果たしている。気道粘液中の固形成分は、高分子糖タンパク質ムチンであり、mucin 5AC (MUC5AC) と mucin 5B (MUC5B) がおもに

含有されている。両ムチンは、健常時には気道の物理化学的バリアとして自然免疫の一端を担っている。しかし、炎症時には産生量が著しく増加することで疾患の予後を悪化させる。近年、MUC5AC 遺伝子の発現増強が気道過分泌病態の形成に中心的役割を担うことがわかってきた。本稿では気道ムチンに焦点をあて、炎症性肺疾患における気道過分泌病態

Corresponding Author: 武山 廉 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学呼吸器内科学講座

E-mail: takeyama.kiyoshi@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.4_71

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

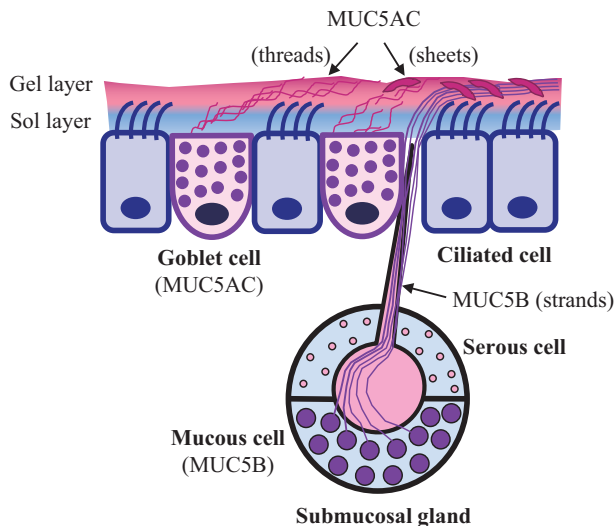


Figure 1 Mucociliary transport system in the lower airways.

Two major secreted mucins, MUC5B and MUC5AC, form a gel layer with distinct morphological structures. MUC5B is secreted by submucosal glands as strands. MUC5AC is secreted by goblet cells as threads and thin sheets. After being secreted onto the airway surface, the two mucins associate to form a gel layer where MUC5B strands are partially bundled by MUC5AC sheets. These distinct morphological structures may contribute to efficient mucociliary transport. Based on reference 4.

発現メカニズムとその治療について概説する。

1. 気道粘液線毛輸送系

気道は、粘液と線毛が協調して作用し、外因性および内因性の有害物質を排除している。この粘液線毛輸送による防御効率は、気道分泌細胞から産生される糖タンパク質ムチン、気道上皮細胞の能動イオン輸送により調節される水分、そして線毛細胞による線毛運動により規定されている¹⁾。気道管腔内は全域にわたり気道粘液によって2層性に被覆されている。上層のゲル層（ムチン）は、物理的バリアとなり病原微生物・有害粒子を捕捉している。このゲル層は、下層のゾル層（水分）内を線毛が12~15回/秒でストロークすることで喉頭方向へと輸送・排出されている²⁾。気道粘液中のムチンは、粘膜下腺の粘液細胞から産生されるMUC5Bが最大量を占めている。次いで、杯細胞から産生されるMUC5ACとMUC5Bがこれに加わっている³⁾。近年、両ムチンは気道粘液中で明確な分布形態を示すことが明らかになった。これは粘液細胞から鎖状に分泌されるMUC5Bを、シート状になったMUC5ACが束ねるようにしてゲル層を形成することで規定されている

(Figure 1)⁴⁾。

2. 炎症性肺疾患と気道分泌

気道過分泌を特徴とする炎症性肺疾患では、粘液線毛輸送機能の低下が病態発現に関与している。まず、疾患増悪因子であるアレルゲン、タバコ煙、細菌、ウイルスは、気道上皮の剥離、脱落、浮腫を惹起して線毛機能を低下させる。一方、気道に集積した炎症細胞は、炎症性メディエーター、サイトカイン、成長因子、オキシダントを放出することで杯細胞の過形成化と粘膜下腺の肥大化を促進する。これらの変化により、炎症局所ではムチンの過剰産生と排出低下をきたし、粘稠度の高い粘液が気道腔内に貯留する。貯留粘液は、壊死細胞から放出されるDNAや線維状アクチン(F-actin)によってさらに硬化する⁵⁾。近年、MUC5ACとMUC5Bについて、炎症病態における役割が明らかになってきた。MUC5ACは、粘液栓の形成や気道過敏性の獲得に関与しており、気道過分泌病態の発現に中心的な役割を果たしている⁶⁾⁷⁾。一方、MUC5Bは、肺胞マクロファージの成熟と抗菌活性サイトカインinterleukin(IL)-23の産生を担う生体防御に不可欠なムチンである⁶⁾。しかし、肺線維症では、MUC5Bが細気管支-肺胞上皮領域で過剰発現し、蜂巣肺の形成に関与することが明らかになってきた⁸⁾(Figure 2)。このMUC5B過剰産生には、小胞体ストレスのセンサータンパクであるendoplasmic reticulum-to-nucleus signaling 2(ERN2)を介したX-box-binding protein 1(XBP1S)発現増強が関与している⁹⁾。

1) 好中球性炎症と気道ムチン

好中球性炎症を主体とする慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)、気管支拡張症では、気道への細菌定着やタバコ煙暴露によって気道上皮におけるIL-8発現が増強する¹⁰⁾。これにより、好中球は気道に遊走し、活性化した好中球からエラスターゼやオキシダントが放出される。好中球からのエラスターゼ放出は、気道上皮を通過する好中球がcluster of differentiation 11a(CD11a)を介して杯細胞と接着することで誘導されている¹¹⁾¹²⁾。好中球由来の炎症産物は、ヒト粘膜下腺、杯細胞に対する強力なムチン分泌(脱顆粒)刺激因子¹³⁾¹⁴⁾であるだけでなく、杯細胞におけるMUC5AC遺伝子発現を増強することで過分泌病態に関与している¹⁵⁾¹⁶⁾。実際、重症COPD患者では喀痰中のMUC5AC含有量は非喫煙者の10倍高値であ

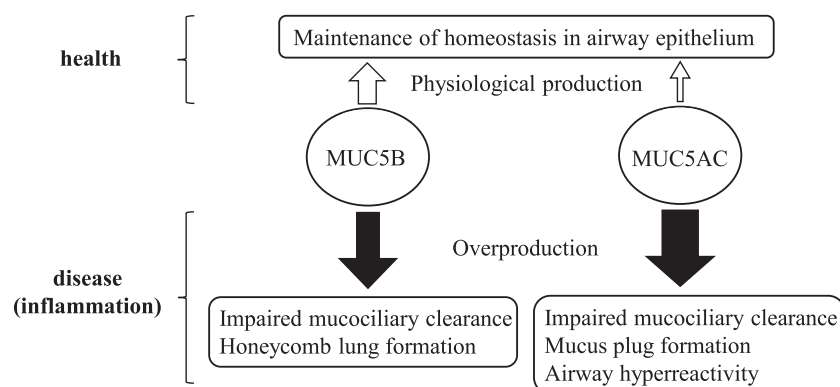


Figure 2 Role of airway-secreted mucins in health and disease.

Homeostasis of airway epithelium is maintained by two major gel-forming mucins, MUC5B and MUC5AC. Both mucins act as a biological defense in a healthy state. However, during airway inflammation, excessively produced mucins impair mucociliary transport. MUC5B is involved in the honeycomb formation, and MUC5AC is involved in both mucus plug formation and airway hyperresponsiveness.

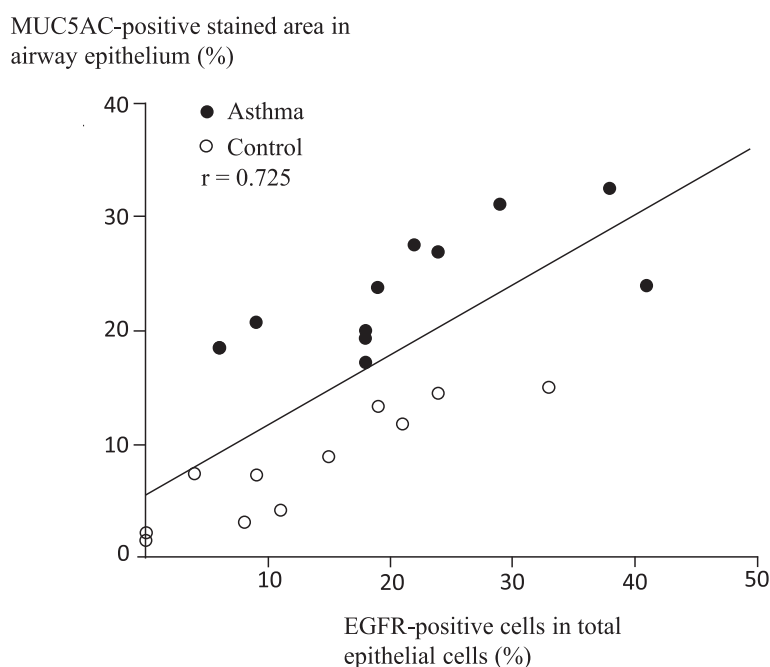


Figure 3 Correlation between EGFR immunoreactivity and MUC5AC production in airway epithelium.

EGFR immunoreactivity of airway epithelial cells showed a significant positive correlation with the area of MUC5AC-positive staining in airway epithelium ($r = 0.725$, $p < 0.0001$).

Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

Copyright © 2020 American Thoracic Society. All rights reserved.

Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA: Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 511-516, 2001.

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

ることが報告されている¹⁷⁾。好中球性炎症に起因する気道ムチンの増加は、疾患の重症度や予後に関わる重要な因子と考えられる¹⁸⁾。

2) 好酸球性炎症と気道ムチン

喘息は慢性の好酸球性気道炎症を主体とし、気道上皮では杯細胞の過形成が認められる。この杯細胞

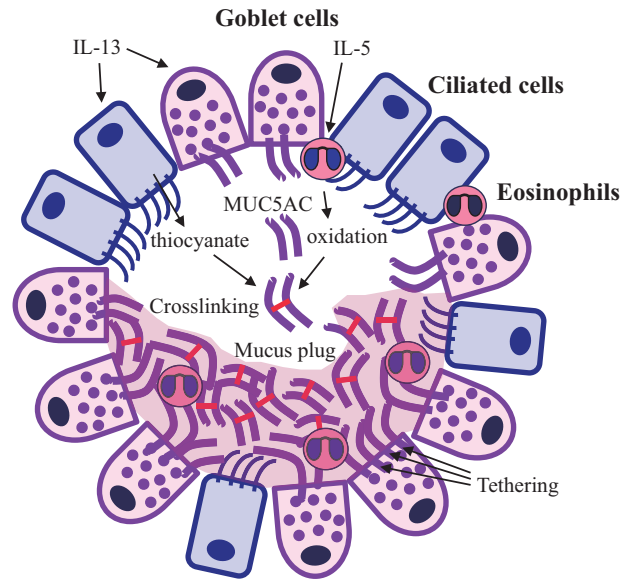


Figure 4 Mechanism of mucus plug formation in patients with asthma.

High levels of IL-13 result in increased production of MUC5AC in goblet cell. The secreted MUC5AC-containing mucus gels tether to the goblet cells. IL-13 also increases transport of thiocyanate into the airways. The thiocyanate reacts with oxidants induced by activated eosinophils, thereby promoting crosslinking of MUC5AC in airway lumen. Both epithelial tethering and crosslinking of MUC5AC contribute to mucus plug formation in patients with asthma.

への分化誘導には type 2 T helper cell (Th2) サイトカインが関与しており、なかでも IL-13 はその中心的役割を果たしている^{19)~22)}。また、喘息気道では MUC5AC 産生量と epidermal growth factor receptor (EGFR) の発現量に有意な正の相関が示されている (**Figure 3**)²³⁾。気道に集積した好酸球は EGFR リガンドである transforming growth factor alpha (TGF α) の産生細胞であり²⁴⁾、さらに、platelet-activating factor (PAF) の産生を介して MUC5AC 遺伝子の発現増強に関与している²⁵⁾。近年、気道好酸球数と粘液栓の程度には正の相関関係がみられることが CT 画像を用いた粘液栓のスコア化によって示された²⁶⁾。粘液栓の形成には、杯細胞から脱顆粒した MUC5AC が気道上皮に繫留し²⁷⁾、IL-5 によって活性化された好酸球から生じる酸化ストレスと、IL-13 によって気道腔に流入した thiocyanate との相互作用で MUC5AC が重合化する、などの機序が示唆されている²⁸⁾ (**Figure 4**)。一方、MUC5B は、好酸球に発現する sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-F (Siglec-F) と結合することで好酸球にアポトーシスを誘導し、抗炎症的に作用することが示されている²⁹⁾。

3. 気道炎症におけるムチン MUC5AC 発現調節

気道炎症では、炎症性サイトカイン、成長因子、タンパク分解酵素、酸化ストレスなどが MUC5AC 遺伝子発現増強因子として報告されている³⁰⁾。主要な MUC5AC 発現調節経路には、EGFR 経路と IL-13 経路が同定されている²⁾。上記刺激は、直接的もしくは間接的に両経路を活性化して MUC5AC 発現を増強する (**Figure 5**)。

1) EGFR 経路

EGFR は健常成人の気道上皮ではほとんど発現が認められない。しかし、炎症時には、tumor necrosis factor alpha (TNF α) によって発現が増強することが報告されている³¹⁾³²⁾。EGFR リガンドは、TGF α 、amphiregulin が好酸球やマスト細胞から産生されている²⁴⁾³³⁾。また TGF α は、好中球由来のエラスターゼや酸化ストレスによる duox1/TNF α -converting enzyme (TACE) 活性化を介して気道上皮からも切離される³⁴⁾。気道炎症では、EGFR 経路の活性化に必要な受容体とリガンドがともに増加することで MUC5AC 発現が強力に誘導される。また EGFR 経路には、タバコ煙や好中球由来の酸化ストレスによるリガンド非依存的な活性化機序が存在する¹⁵⁾³⁵⁾。

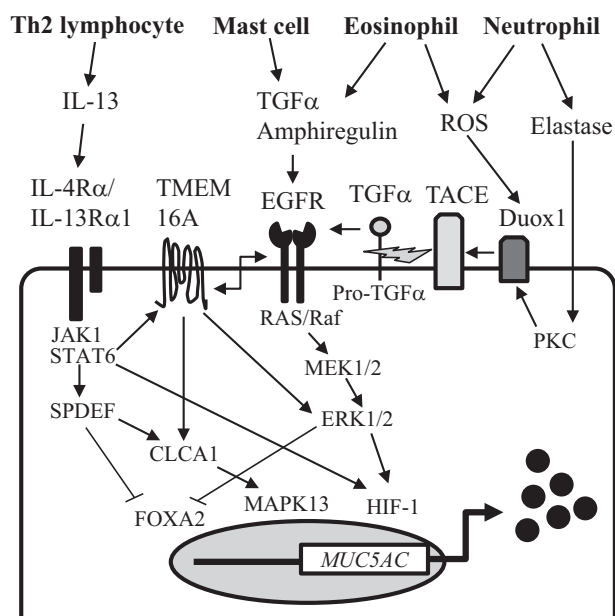


Figure 5 Signaling pathways of airway *MUC5AC* expression by inflammatory cells.

Recruited inflammatory cells are involved in *MUC5AC* expression via the IL-13 and EGFR pathways. In the IL-13 pathway, Th2 cell-derived IL-13 enhances SPDEF expression via JAK/STAT6, which subsequently enhances TMEM16A and CLCA1 expression, and FOXA2 inhibition, resulting in up-regulation of *MUC5AC* expression. The EGFR pathway is activated by EGFR ligands produced by eosinophils and mast cells. TGFα is also cleaved from epithelial cells due to DuoX1-TACE activation caused by neutrophil-derived elastase and ROS. HIF-1, FOXA2, TMEM16A, and CLCA1 are commonly involved in both EGFR and IL-13 pathways.

2) IL-13 経路

IL-13 はアレルギー性過分泌疾患における気道上皮細胞化生に主要な役割を果たしている。しかし、*MUC5AC* 遺伝子プロモーターには IL-13 の情報伝達分子である signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) 結合部位は存在していない³⁶⁾。したがって *MUC5AC* 遺伝子発現誘導には STAT6 を介した中間ステップが必要と考えられる。現在、IL-13 誘導性の *MUC5AC* 発現は、janus kinase 1 (JAK1)/STAT6 を介して sam pointed domain-containing ETS transcription factor (SPDEF) の発現が増強し³⁷⁾³⁸⁾、①粘液産生抑制に関与する転写因子 the forkhead box transcription factor (FOXA2) を抑制する³⁹⁾、②カルシウム活性化クロライドチャネルである transmembrane member 16A (TMEM16A)⁴⁰⁾ とその関連タンパク calcium-activated chloride channel regulator 1 (CLCA1)⁴¹⁾ の

発現を増強し、mitogen-activated protein kinase13 (MAPK13) を活性化する⁴²⁾、などの経路が有力視されている。

3) EGFR 経路と IL-13 経路の関連性

IL-13 は、*in vitro* では気道上皮細胞からの EGFR リガンドの発現を誘導していない³⁹⁾。しかし、*in vivo* では炎症病態を誘導することで EGFR リガンドが増加し、MUC5AC の産生を促進することが報告されている⁴³⁾。現在、IL-13, EGFR 両経路に共通する MUC5AC 発現調節分子として、*MUC5AC* 遺伝子プロモーターに接統領域を有する hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)³⁶⁾⁴⁴⁾、FOXA2³⁹⁾、TMEM16A⁴⁰⁾⁴⁵⁾、CLCA1⁴¹⁾⁴⁶⁾ などが同定されている。両経路は共通する転写因子を介して *MUC5AC* 産生を調節しているものと考えられる (Figure 5)。

4. 気道過分泌の治療

気道過分泌の治療戦略には、要因の除去、粘液排出促進、ムチン産生および分泌抑制、水分調節、抗炎症などが挙げられる (Table 1)。現行の治療では、気道粘液の排出促進薬(去痰薬)、マクロライド薬、抗コリン薬、理学療法などが主流である。去痰薬は、粘液の溶解、修復、潤滑を行うことで排出効果を促進する作用がある。また、14 および 15 員環マクロライド系抗菌薬は、抗菌作用以外に気道分泌量減少、ムチン産生抑制、線毛運動賦活化などの作用を併せ持つことが報告されている^{47)~49)}。気管支拡張薬である抗コリン薬は、気道粘液の減少効果を有することが基礎および臨床研究により明らかにされている⁵⁰⁾⁵¹⁾。一方、気道粘液の病的過剰産生の制御には *MUC5AC* の発現抑制が有効である可能性が示唆されている。*MUC5AC* 遺伝子の発現調節経路を阻害する薬剤の効果は、様々な過分泌病態を模倣した細胞、動物モデルで確認されている^{52)~57)}。ムチンの分泌抑制には、杯細胞の脱顆粒を調節するタンパクである myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARCKS) の阻害薬や TMEM16A 阻害薬の効果が期待されている^{58)~60)}。

結 語

ムチンは気道粘液の主要な構成成分であり、粘液線毛クリアランスに不可欠な要素である。しかし、気道炎症では過剰に産生され、過分泌病態を惹起する。とくに杯細胞における *MUC5AC* 過剰発現は、本病態の中心的役割を担っている。気道 *MUC5AC* 遺伝子発現に関与する刺激因子と調節経路の詳細が明らかになり、近い将来、ムチン産生抑制を治療スト

Table 1 Potential therapeutic targets to treat airway hypersecretion.

| Mechanism of action | Current | Near future |
|--|---|--|
| Elimination of risk factors | Smoking cessation Indoor cleaning | |
| Stimulation of mucus discharge | Mucolytics Bronchopulmonary toilet • Postural drainage • Physiotherapy • Nebulization | Mucin interactome regulator ⁵⁵⁾ |
| Inhibition of mucin production <small>15) 16) 24) 31) 32) 34) 36) 52)</small> | Macrolides ⁴⁷⁻⁴⁹⁾ EGFR-TKIs Th2 cytokine inhibitors ⁵³⁾ Anti IL-13 Ab Anti IL-4R Ab | SPDEF inhibitors ^{37) 38)} CLCA1 inhibitors (Niflumic acid) ⁵⁶⁾ MAPK13 inhibitors ⁴²⁾ HIF-1 inhibitors (YC-1) ⁵⁷⁾ |
| Inhibition of mucin secretion | Long acting muscarinic antagonist ^{50) 51)} | MARCKS blockades (MANS peptides) ⁵⁸⁾ HSP-70 inhibitors (MAL3-101) ⁵⁹⁾ TMEM16A inhibitors (T16Ainh-A01) ⁶⁰⁾ |
| Regulation of water secretion | Indomethacin ⁵⁴⁾ Macrolides | |
| Anti-inflammation | Antibiotics Steroids Roflumilast Elastase inhibitors ¹⁶⁾ | |

Currently, stimulation of mucus discharge (mucolytics) is a common treatment strategy for airway mucus hypersecretion. The development of an inhibitor of MUC5AC production is expected in the near future.

EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; SPDEF, Sam pointed domain-containing ETS transcription factor; CLCA1, calcium-activated chloride channel regulator 1; MAPK13, mitogen-activated protein kinase13; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1; MARCKS, myristoylated alanine-rich C-kinase substrate; HSP-70; heat shock protein-70.

ラテージとする選択的な MUC5AC 阻害薬の開発が期待される。

謝 辞

研究をご指導頂いた東京女子医科大学の玉置淳名誉教授、University California, San Francisco の Prof. Jay A. Nadel に深謝する。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Wanner A**: Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* **116**: 73-125, 1977
- 2) **Fahy JV, Dickey BF**: Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* **363**: 2233-2247, 2010
- 3) **Widdicombe JH, Wine JJ**: Airway gland structure and function. *Physiol Rev* **95**: 1241-1319, 2015
- 4) **Ostedgaard LS, Moninger TO, McMenimen JD et al**: Gel-forming mucins form distinct morphologic structures in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**: 6842-6847, 2017
- 5) **Rubin BK**: Mucus structure and properties in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* **8**: 4-7, 2007
- 6) **Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA et al**: Muc5b is required for airway defence. *Nature* **505**: 412-416, 2014
- 7) **Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F et al**: The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun* **6**: 6281, 2015
- 8) **Hancock LA, Hennessy CE, Solomon GM et al**: Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice. *Nat Commun* **9**: 5363, 2018
- 9) **Chen G, Ribeiro CMP, Sun L et al**: XBP1S regulates MUC5B in a promoter variant-dependent pathway in idiopathic pulmonary fibrosis airway epithelia. *Am J Respir Crit Care Med* **200**: 220-234, 2019
- 10) **Massion PP, Inoue H, Richman-Eisenstat J et al**: Novel pseudomonas product stimulates interleukin-8 production in airway epithelial cells in vitro. *J Clin Invest* **93**: 26-32, 1994
- 11) **Takeyama K, Agustí C, Ueki I et al**: Neutrophil-dependent goblet cell degranulation: role of membrane-bound elastase and adhesion molecules. *Am J Physiol* **275**: L294-L302, 1998
- 12) **Nadel JA, Takeyama K**: Mechanisms of hypersecretion in acute asthma, proposed cause of death, and novel therapy. *Pediatr Pulmonol Suppl* **18**: 54-55, 1999
- 13) **Cardell LO, Agustí C, Takeyama K et al**: LTB₄ (4)-induced nasal gland serous cell secretion mediated by neutrophil elastase. *Am J Respir Crit Care Med* **160**: 411-414, 1999

- 14) **Agustí C, Takeyama K, Cardell LO et al:** Goblet cell degranulation after antigen challenge in sensitized guinea pigs. Role of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* **158**: 1253–1258, 1998
- 15) **Takeyama K, Dabbagh K, Shim JJ et al:** Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol* **164**: 1546–1552, 2000
- 16) **Kohri K, Ueki IF, Nadel JA:** Neutrophil elastase induces mucin production by ligand-dependent epidermal growth factor receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **283**: L531–L540, 2002
- 17) **Kesimer M, Ford AA, Ceppe A et al:** Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* **377**: 911–922, 2017
- 18) **Nadel JA, Takeyama K, Agustí C:** Role of neutrophil elastase in hypersecretion in asthma. *Eur Respir J* **13**: 190–196, 1999
- 19) **Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X et al:** Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* **282**: 2258–2261, 1998
- 20) **Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM et al:** IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo.. *J Immunol* **162**: 6233–6237, 1999
- 21) **Kondo M, Tamaoki J, Takeyama K et al:** Interleukin-13 induces goblet cell differentiation in primary cell culture from Guinea pig tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* **27**: 536–541, 2002
- 22) **Campbell L, Hepworth MR, Whittingham-Dowd J et al:** ILC2s mediate systemic innate protection by priming mucus production at distal mucosal sites. *J Exp Med* **216**: 2714–2723, 2019
- 23) **Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA:** Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* **163**: 511–516, 2001
- 24) **Burgel PR, Lazarus SC, Tam DC et al:** Human eosinophils induce mucin production in airway epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation. *J Immunol* **167**: 5948–5954, 2001
- 25) **Lou YP, Takeyama K, Grattan KM et al:** Platelet-activating factor induces goblet cell hyperplasia and mucin gene expression in airways. *Am J Respir Crit Care Med* **157**: 1927–1934, 1998
- 26) **Duncan EM, Elicker BM, Gierada DS et al:** Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* **128**: 997–1009, 2018
- 27) **Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W et al:** Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest* **126**: 2367–2371, 2016
- 28) **Duncan EM, Watchorn DC, Fahy JV:** Autopsy and Imaging Studies of Mucus in Asthma. Lessons Learned about Disease Mechanisms and the Role of Mucus in Airflow Obstruction. *Ann Am Thorac Soc* **15**: S184–S191, 2018
- 29) **Kiwamoto T, Katoh T, Evans CM et al:** Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* **135**: 1329–1340, 2015
- 30) **Rose MC, Voynow JA:** Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* **86**: 245–278, 2006
- 31) **Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM et al:** Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**: 3081–3086, 1999
- 32) **Lee HM, Takeyama K, Dabbagh K et al:** Agarose plug instillation causes goblet cell metaplasia by activating EGF receptors in rat airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **278**: L185–L192, 2000
- 33) **Matsumoto K, Fukuda S, Nakamura Y et al:** Amphiregulin production by human eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* **149**: 39–44, 2009
- 34) **Shao MX, Ueki IF, Nadel JA:** Tumor necrosis factor alpha-converting enzyme mediates MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 11618–11623, 2003
- 35) **Takeyama K, Jung B, Shim JJ et al:** Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **280**: L165–L172, 2001
- 36) **Young HWJ, Williams OW, Chandra D et al:** Central role of Muc5ac expression in mucous metaplasia and its regulation by conserved 5' elements. *Am J Respir Cell Mol Biol* **37**: 273–290, 2007
- 37) **Park KS, Korfhagen TR, Bruno MD et al:** SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium. *J Clin Invest* **117**: 978–988, 2007
- 38) **Kuperman DA, Huang X, Koth LL et al:** Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* **8**: 885–889, 2002
- 39) **Zhen G, Park SW, Nguyen LT et al:** IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* **36**: 244–253, 2007
- 40) **Qin Y, Jiang Y, Sheikh AS et al:** Interleukin-13 stimulates MUC5AC expression via a STAT6-TMEM16A-ERK1/2 pathway in human airway epithelial cells. *Int Immunopharmacol* **40**: 106–114, 2016
- 41) **Yu H, Li Q, Kolosov VP et al:** Interleukin-13 induces mucin 5AC production involving STAT6/SPDEF in human airway epithelial cells. *Cell Commun Adhes* **17**: 83–92, 2010
- 42) **Alevy YG, Patel AC, Romero AG et al:** IL-13-induced airway mucus production is attenuated by MAPK13 inhibition. *J Clin Invest* **122**: 4555–4568, 2012
- 43) **Shim JJ, Dabbagh K, Ueki IF et al:** IL-13 induces mucin production by stimulating epidermal growth factor receptors and by activating neutrophils. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **280**: L134–L140, 2001
- 44) **Yu H, Li Q, Kolosov VP et al:** Regulation of cigarette smoke-mediated mucin expression by hypoxia-inducible factor-1 α via epidermal growth

- factor receptor-mediated signaling pathways. *J Appl Toxicol* **32**: 282–292, 2012
- 45) **Crottès D, Lin YT, Peters CJ et al**: TMEM16A controls EGF-induced calcium signaling implicated in pancreatic cancer prognosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**: 13026–13035, 2019
 - 46) **Nagashima A, Shinkai M, Shinoda M et al**: Clarithromycin suppresses chloride channel accessory 1 and inhibits interleukin-13-induced goblet cell hyperplasia in human bronchial epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* **60**: 6585–6590, 2016
 - 47) **Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E et al**: Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* **39**: 1688–1690, 1995
 - 48) **Kanoh S, Rubin BK**: Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* **23**: 590–615, 2010
 - 49) **Takeyama K, Tamaoki J, Chiyotani A et al**: Effect of macrolide antibiotics on ciliary motility in rabbit airway epithelium in-vitro. *J Pharm Pharmacol* **45**: 756–758, 1993
 - 50) **Takeyama K, Tamaoki J, Nakata J et al**: Effect of oxitropium bromide on histamine-induced airway goblet cell secretion. *Am J Respir Crit Care Med* **154**: 231–236, 1996
 - 51) **Tagaya E, Yagi O, Sato A et al**: Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* **39**: 81–84, 2016
 - 52) **Takezawa K, Ogawa T, Shimizu S et al**: Epidermal growth factor receptor inhibitor AG1478 inhibits mucus hypersecretion in airway epithelium. *Am J Rhinol Allergy* **30**: 1–6, 2016
 - 53) **Shim JJ, Dabbagh K, Takeyama K et al**: Suplatast tosilate inhibits goblet-cell metaplasia of airway epithelium in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* **105**: 739–745, 2000
 - 54) **Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K et al**: Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* **145**: 548–552, 1992
 - 55) **Radicioni G, Cao R, Carpenter J et al**: The innate immune properties of airway mucosal surfaces are regulated by dynamic interactions between mucins and interacting proteins: the mucin interactome. *Mucosal Immunol* **9**: 1442–1454, 2016
 - 56) **Nakano T, Inoue H, Fukuyama S et al**: Niflumic acid suppresses interleukin-13-induced asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* **173**: 1216–1221, 2006
 - 57) **Zhou X, Tu J, Li Q et al**: Hypoxia induces mucin expression and secretion in human bronchial epithelial cells. *Transl Res* **160**: 419–427, 2012
 - 58) **Singer M, Martin LD, Vargaftig BB et al**: A MARCKS-related peptide blocks mucus hypersecretion in a mouse model of asthma. *Nat Med* **10**: 193–196, 2004
 - 59) **Fang S, Crews AL, Chen W et al**: MARCKS and HSP70 interactions regulate mucin secretion by human airway epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **304**: L511–L518, 2013
 - 60) **Kondo M, Tsuji M, Hara K et al**: Chloride ion transport and overexpression of TMEM16A in a guinea-pig asthma model. *Clin Exp Allergy* **47**: 795–804, 2017